

Opções Clínicas na Prevenção da Otite Média Aguda Recorrente: Atualização

Paola Marchisio, Erica Nazzari, Elena Baggi,
Sara Torretta, Chiara Rosazza,
Susanna Esposito e Nicola Principi

O otite média aguda (OMA) é uma das doenças mais comuns que ocorrem em lactentes e nas crianças. Quase todas as crianças experimentam ao menos um episódio, e ao redor de um terço delas terão dois ou mais episódios nos primeiros três anos de vida. O impacto da doença tem efeitos econômicos, médicos e sociais importantes. A OMA sempre requer considerável assistência financeira, pois implica em consultas com o médico e na prescrição de antibióticos/antipiréticos. Além dos custos diretos, a doença está associada com custos indiretos altos que são equivalentes e muitas vezes maiores que os custos diretos, a maioria relacionada com a perda do dia de trabalho dos pais. Portanto, devido aos seus sintomas agudos e recorrências frequentes, a OMA tem impacto considerável na qualidade de vida, tanto nas crianças quanto nas famílias.

No estudo *Ear Infections Attitudes Research*, Barber *et al* encontraram que os pais consideram que as principais queixas são a dor, os distúrbios do sono, a irritabilidade, e se preocupam com as implicações em longo prazo. (**Figura 1**).

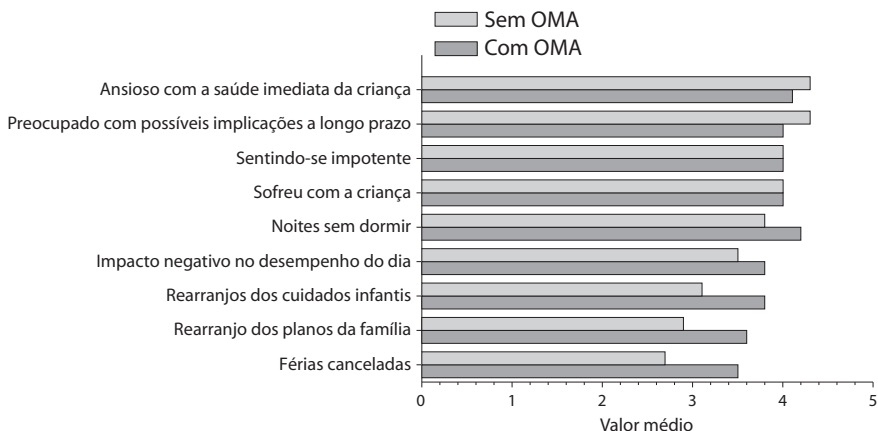


Figura 1. Principais impactos da OMA

A prevenção da OMA hoje representa o primeiro objetivo da prática pediátrica. Isto é bem verdadeiro para as formas recorrentes. Neste capítulo, são discutidas as evidências com relação à eficácia da redução dos fatores de risco e das vacinas na prevenção da otite média aguda recorrente (OMAr), sugerindo a melhor solução para as crianças com tendência à otite.

Redução dos fatores de risco

O aparecimento de um episódio isolado de OMA ou um novo episódio desta doença em crianças com OMAr é muito mais frequente quando certos fatores estritamente relacionados à criança estão presentes. Os fatores modificáveis incluem as creches, a mamadeira, a exposição ao fumo passivo, e o uso de chupetas. Infelizmente, o impacto de outros fatores relacionados com o risco aumentado para o desenvolvimento da OMA, como prematuridade, presença de irmãos, alergia e anormalidades craniofaciais não podem ser reduzidos e as crianças que têm estes fatores permanecem com o risco aumentado para desenvolver a OMA.

Com relação a frequência nas creches, encontrou-se que ficar em casa, ao invés de ir para a creche poderia evitar em 2 anos, um episódio de OMA de cada cinco, na população pediátrica geral, e dois em cada cinco, em crianças com OMAr. Também foi relatado que, quando são implementadas na creche medidas de higiene que são sistematicamente realizadas (i.e., lavar as mãos, usar degermantes tipo solução alcoólica), pode ser obtida uma redução de 27% dos episódios de OMA durante 15 meses de seguimento.

Considerando a amamentação, muitos estudos mostraram que, com relação à alimentação com a mamadeira, a nutrição com o leite humano está associada com uma redução relevante da incidência da OMA. A metanálise de estudos observacionais mostrou que a amamentação prolongada, por pelo menos 3 meses reduz o risco da OMA por 13% (risco relativo [RR] 0,87; intervalo de confiança [CI] 95%, 0,79 – 0,95). A quantificação deste efeito protetor não é ainda possível de ser feita, possivelmente porque a definição de amamentação é diferente de estudo para estudo, e não está claro qual é a duração do efeito protetor que persistiria após o desmame. Mais estudos são necessários, embora as vantagens globais do leite humano, fortemente sugerem a amamentação pelo período mais prolongado possível, por pelo menos durante os primeiros seis meses de vida.

O uso de dispositivos como chupetas e mamadeiras com cápsulas de plástico, que puxam e empurram o bico para dentro e para fora, podem induzir uma pressão negativa, favorecendo o refluxo de secreções da nasofaringe para a tuba auditiva, tem sido associado ao risco aumentado para OMA. A maioria dos estudos foi feito com crianças que usavam chupetas. Uhari *et al.* encontraram 24% de aumento no risco para OMA em crianças com hábito rotineiro do uso de chupetas (RR 1,24; 95% CI: 1,06 – 1,46) e Rovers *et al.* confirmaram estes estudos mostrando que o uso de chupetas muitas vezes, ou algumas vezes pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento da OMA. (RR 1,3; 95% CI: 0,9-1,9). Finalmente, Niemelä *et al.* relataram que, quando os pais recebem informações pertinentes sobre o uso das chupetas, existe uma redução de 29% na incidência dos episódios de OMA, durante o período de tempo que a intervenção foi obtida.

Com relação ao uso da mamadeira com as cápsulas do bico tipo “empurra e puxa”, Torretta *et al.* evidenciaram que o uso frequente deste tipo de mamadeira foi achado de maneira mais significante nas crianças com história de OMA recorrente (50,0%) que no grupo controle (24,2%; $p=0,047$) (**Figura 2**).

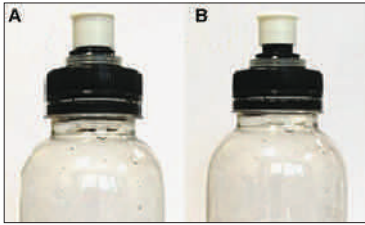


Figura 2. Mamadeira com o bico com cápsula tipo “empurra e puxa”

Redução dos fatores relacionados com etiologia da OMA

Vacinas

A maioria dos estudos sobre a vacina para a prevenção da influenza, com todas as apresentações disponíveis nas preparações (i.e., vacina trivalente inativada tradicional - *traditional inactivated trivalent vaccine* [TIV], algumas vacinas com adjuvantes e vacinas com vírus vivos, atenuados) encontrou que elas são capazes de reduzir a incidência da OMA nas crianças vacinadas, se a vacina for administrada no início da estação de influenza. O impacto das vacinas para prevenção da influenza foi positivo também quando foram usadas nas crianças com OMAR. Em um estudo conduzido com a vacina intranasal inativada da influenza (ainda não existente no mercado) foi encontrado que a eficácia total da vacinação, para a prevenir a OMA em crianças com OMAR foi de 43,7% (95% CI: 18,6-61,1%; $p=0,002$). Além do mais, a duração cumulativa da efusão na orelha média foi muito menor nas crianças vacinadas que nos controles. Em um estudo feito com uma vacina com adjuvante virossomial (adjuvanted TIV) foi relatado que um número significativamente menor de crianças vacinadas, com OMAR, experimentaram pelo menos um episódio de OMA (54,4%, versus 82,2%, $p<0,001$). Também a média do número de episódios sem perfuração da membrana timpânica (MT), a duração média da otite média com efusão (OME) bilateral, e a média das vezes que as crianças usaram antibióticos foi significativamente menor nas crianças vacinadas. Entretanto, também nos casos das vacinas para a influenza uma parte das crianças com OMAR não respondeu adequadamente à administração da vacina. No estudo feito com esta última vacina (virossomal adjuvanted vaccine) a resposta positiva foi mais relevante nas crianças com OMAR, mas sem história de perfuração da MT, do que nas crianças que apresentaram esta complicação de maneira repetida (a eficácia nas crianças com otorreia espontânea recorrente: 19%, $p=0,07$; eficácia nas crianças sem otorreia espontânea recorrente: 47,6%, $p<0,01$) (**Figura 3**). Isto

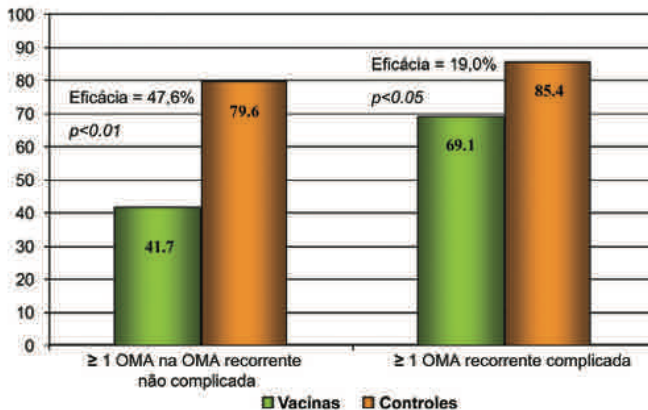


Figura 3. Impacto da vacina da influenza na OMAR

é sugestivo que, nas crianças com OMAr, vários subgrupos estão presentes e, em alguns casos, a eficácia das diferentes vacinas para a influenza pode ser menor.

Entre todas as infecções bacterianas envolvidas na OMA, aquelas que suportam a possibilidade para prevenção são as causadas pelo *S. pneumoniae*. Ao contrário do que é verdadeiro para o *H. influenzae* não tipável (NTHi), a *M. catarrhalis* e o *S. pyogenes*, para os quais apenas há dados escassos ou vacinas cuja eficácia ainda não foi demonstrada, contra o *S. pneumoniae* existem vacinas conjugadas que são aptas a induzir uma resposta imune mesmo nas crianças bem pequenas, aquelas que estão mais sujeitas a desenvolverem a OMA. As vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV) estão a disposição globalmente, para tratar as doenças causadas pelo pneumococo, desde doenças com potencial de ameaçar a vida, como a pneumonia e a meningite, até as doenças não invasivas, porém extremamente comuns, dispendiosas e causadoras de estresse, como são as doenças causadas pelas infecções da orelha média.

As vacinas pneumocócicas para as quais existem dados na otite média são 3, diferenciadas pelas proteínas carreadoras usadas na conjugação com os polisacarídeos das cápsulas de cepas bacterianas específicas e/ou pelo número de sorotipos que contém: vacina 7-valente (PCV-7) (4, 6B, 9V, C 14, 18, 19F e 23F); vacina 10-valente PCV-10 (os 7 sorotipos anteriores acrescidos dos sorotipos 1, 5 e 7) e a vacina 13-valente PCV-13 (os 10 sorotipos anteriores da vacina 10-valente acrescidos dos sorotipos 3, 6A e 19A).

Com relação à vacina PCV-7, os 2 estudos mais importantes, randomizados, controlados, duplo-cego (estudo feito pelo *Northern California Kaiser Permanente* e o estudo finlandês -Fin OM) indicaram que a eficácia, como um todo, contra episódios de otite média foi limitada, < 10%, com variação de 8 a 9% nos Estados Unidos e 6 a 8% na Finlândia. Entretanto a PCV-7 foi capaz de prevenir 30% das culturas confirmadas para a OMA por pneumococo e até 57% das OMA causadas pelos sorotipos incluídos na vacina. A eficácia preventiva da vacina melhora, se for considerado o índice de recorrências, como demonstrado pela redução de 28% da OMA recorrente e até 34% de inserção de tubos de ventilação nos 5 anos de seguimento nos estudos. A eficácia da PCV-7, mesmo que limitada, na prevenção da OMA, está presente quando a vacina for administrada no primeiro ano de vida. Quando, entretanto a PCV-7 é administrada em crianças mais velhas, que já sofreram de OMAr, a vacina não está apta para reduzir o risco do aparecimento de novos episódios, provavelmente porque a administração tardia tem pouca influência na colonização da nasofaringe pelo pneumococo. **Em estudos observacionais, analisando dados pós-comercialização da introdução da PCV-7, principalmente nos Estados Unidos e no Canadá, a estimativa da eficácia contra a OMA apresentou variação ampla com índices entre 3 e 43%, com uma média de 19%. Na maioria dos casos, os índices de consultas para a OMA já estavam mostrando um declínio 3-5 anos antes da introdução da PCV-7 (média de mudança menos 15%) e continuou a diminuir depois. Estes achados exigem prudência na interpretação dos dados de eficácia. Em outras palavras, os dados da vida real mostram uma eficácia maior contra a otite média, do que o esperado, a partir de estudos de eficácia clínica. Muitas são**

as possíveis explicações: (a) os índices de consultas e os relatos de OMA; (b) a percepção do médico e do paciente; (c) facilidade da obtenção dos antibióticos sem prescrição; (d) frequência e tipo do antibiótico usado; (e) critérios ao fazer o diagnóstico; (f) consciência da existência da vacinação; (g) fatores de “estilo de vida” como exposição ao tabagismo passivo, frequência a creches e número de irmãos; (h) prevenção de infecção viral (vacina contra a influenza); (i) códigos internacional para a classificação de doenças (CID) usados de modo correto nos bancos de dados, e (i) práticas para reembolso dos seguros de saúde.

Uma vacina pneumocócica experimental 11-valente, incluindo a proteína D como carreador proteico, mostrou uma eficácia de 33,6% na redução de todos os episódios de OMA, e de 57,6% na redução dos episódios de OMA causadas pelos sorotipos do pneumococo. Esta vacina 11-valente não foi comercializada, sendo substituída por uma vacina com 10 sorotipos a **PCV-10** (retirado o sorotipo 3 e com variação nas proteínas transportadoras) tendo sido aprovada pelas Agências Reguladoras de Medicamentos Europeias em 2009. Recentemente, o primeiro estudo clínico duplo cego, randomizado e controlado sobre OMA com o uso da **PCV-10 conduzido na América Latina (COMPAS, NCT00466947) foi publicado por Tregnaghi *et al*: a PCV-10 mostrou uma boa eficácia contra a OMA clinicamente (16,1% na análise do protocolo) e de OMA causada pelo *S. pneumoniae* (56%). Este estudo, entretanto, não leva em consideração as recorrências da OMA. Recentemente, no Brasil, Sartori *et al* demonstraram uma tendência para a diminuição, com significância estatística mensal, nos índices de OMA por todas as causas, de 1,58% com a PCV-10, em crianças com idades entre 2 a 23 meses (Figura 4).**

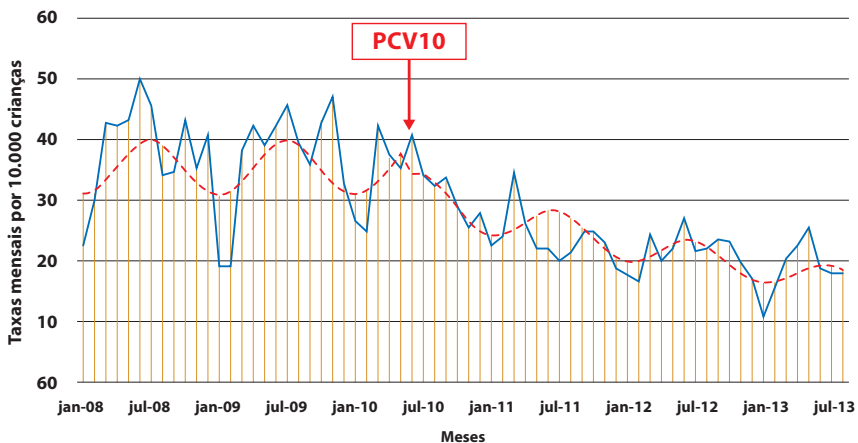


Figura 4. Impacto da PCV-10 nas otites por todas as causas no período pós-vacinação.

A vacina pneumocócica 13-valente (**PCV-13**) é idêntica à PCV-7 no que concerne à proteína transportadora dos polissacarídeos da cápsula, porém com 6 sorotipos adicionais. A PCV-13 deve ser considerada uma extensão da PCV-7 e a adição de 6 sorotipos a mais não reduz a resposta imune aos 7 sorotipos mais comuns. Al-

guns cálculos teóricos da eficácia da PCV-13 têm sido feitos com base nos seguintes aspectos: a) mudança da colonização da nasofaringe, induzida pela PCV-7; b) risco da OMA em crianças colonizadas; e, c) impacto potencial do estado de portador da PCV-13. Tem sido calculado que o número total de OMA causadas por cepas vacinais da PCV-13 deverá declinar de 53% para 19% dentro de poucos anos, podendo a redução global da OMA causada pelo pneumococo chegar a 2,7%, e na OMA de todas as causas poderá haver uma diminuição de mais de 10%.

Ainda não estão disponíveis estudos que enfoquem a capacidade da PCV-13 prevenir a OMA. Nos Estados Unidos, Marom *et al* mostraram uma tendência em queda nos índices de consultas para otite média, entre 2004 a 2011, com uma queda significativa, que coincidiu com o advento da introdução da vacina PCV-13 em 2010, em crianças < 2 anos (Figura 5).

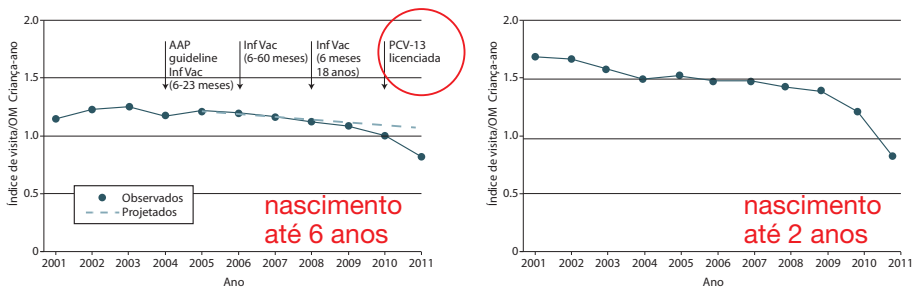


Figura 5. Tendência de diminuição nos índices da otite média, coincidindo com a introdução da vacina PCV-13

Medicina Alternativa Complementar

A medicina alternativa complementar (MAC) consiste em uma gama enorme de práticas de saúde, produtos, terapias, usando diagnósticos médicos alternativos e tratamentos que de maneira típica, não foram incluídos nem no currículo das escolas de Medicina, nem são usadas na Medicina convencional. Exemplos de MAC incluem a homeopatia, a naturopatia, a quiropraxia e a acupuntura. O uso da MAC cresceu muito nos últimos anos, e acredita-se que, nos países industrializados, cerca de 20-40% das crianças saudáveis vistas nos consultórios e mais de 50% das crianças com enfermidades crônicas, recorrentes ou até mesmo incuráveis, lancem mão da MAC, a maioria em conjunto com a Medicina tradicional.

Muitos estudos têm sido publicados sobre a eficácia e segurança da MAC na prevenção da OMA nas crianças, mas seus resultados são, em alguns casos, contraditórios. A *Echinacea purpurea* não conseguiu diminuir o risco de OMA nas crianças com tendência para desenvolver a otite média com idade entre 12 a 60 meses e pode, de maneira paradoxal, até aumentar o risco de recorrência. Mas pelo contrário, foi relatado que a combinação da *Echinacea purpurea*, própolis, e ácido ascórbico (*Chizukit*) dados 2 vezes ao dia durante 12 semanas para crianças com idade entre 1 e 5 anos, teve efeito em diminuir a proporção de pacientes com OMA (crianças tratadas 19,4% versus as que receberam placebo 43,5%, $p < 0,001$). **A homeopatia mostrou resultados inconclusivos no tratamento da OMA e não há dados sobre seu efeito na OMAr.**

Um efeito positivo do própolis e da solução de zinco (além de eliminar os fatores de risco ambientais) na prevenção da OMA nas com idade entre 1-5 anos com história documentada de OMAr foi relatado por Marchisio *et al.* Estes autores encontraram durante o período de seguimento, que a OMA foi diagnosticada de maneira significativa em menor número de pacientes que receberam própolis e suspensão de zinco quando comparados com o grupo de crianças que somente conseguiu a eliminação dos fatores de risco ambientais (50,8% *versus* 70,5%; $p=0,04$). Entretanto, nenhum benefício foi demonstrado no efeito do **própolis e solução de zinco** na redução das infecções respiratórias, situação diferente da OMA.

Todos estes dados mostram que mais estudos são necessários para elucidar o papel da profilaxia com a MAC, no sentido de poder ajudar na redução dos episódios de OMA, e qual esquema de tratamento poderia ser recomendado.

Profilaxia com antibióticos

O tratamento antibiótico por longo prazo (profilaxia antibiótica ou quimioprofilaxia) tem sido considerado e facilmente aplicado, por décadas, como a primeira opção na prevenção da OMA, pois diminuindo a carga de patógenos na nasofaringe, poderia ser reduzido o número de novos episódios de OMA. Uma revisão Cochrane recente mostrou que a profilaxia antibiótica previne uma média de 1,5 episódios de OMA por ano de tratamento por criança. Mais recentemente, Cheong *et al.* demonstraram que a profilaxia com antibióticos foi o melhor método para a redução da proporção das crianças que padecem da OMAr. Os benefícios em termos de números de episódios de OMA, passíveis de prevenção, são ainda maiores, em especial nas crianças que experimentaram um número muito grande de recorrências, durante o ano. **Apesar destes resultados favoráveis, o tratamento antibiótico prolongado pode causar muitos efeitos colaterais, como diarreia ou reações alérgicas, podendo aumentar a resistência aos antibióticos, promovendo a seleção de cepas de bactérias resistentes entre os otopatógenos da nasofaringe.**

Considerando os dados comentados, a profilaxia com antibióticos deve ser considerada de maneira **INDIVIDUALIZADA e RESERVADA** somente para crianças < 2 anos de idade, com episódios de OMA extremamente recorrentes, nos quais todas as outras opções possíveis, incluindo redução dos fatores de risco e as vacinas (na estação certa recebendo a vacina da influenza) não funcionaram.

Leituras recomendadas

1. Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding and otitis media: a review of recent evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 508-512.
2. Arguedas A, Kvaerner K, Liese K, Schilder AGM, Pelton SI. Otitis media across nine countries: disease burden and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010, 74: 1419-1424.
3. Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Shah PS. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 9(11):CD007095.
4. Barber C, Ille S, Vergison A, coates H. Acute otitis media in young children. What do parents say? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 300-306
5. Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75:1062-1070.

6. Cheong KH, Hussain SS. Management of recurrent acute otitis media in children: systematic review of the effect of different interventions on otitis media recurrence, recurrence frequency and total recurrence time. *J Laryngol Otol.* 2012;126:874-85.
7. Dubé E, De Wals P, Gilca V, et al. Burden of acute otitis media on Canadian families. *Can Fam Physician* 2011; 57:60-65.
8. Fletcher MA, Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines and otitis media: an appraisal of clinical trials. *Int J Otolaryngol* 2012; 2012:590206. Epub 2012 Sep 19
9. Greenberg D, Bilenko N, Liss Z. The burden of acute otitis media on the patient and the family. *Eur J Pediatr* 2003, 162:576-581.
10. Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:669-674.
11. Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, Pribitkin E, O'Reilly R. Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 ;77:926-931.
12. Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:87-96.
13. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. A randomized single-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2002; 35:168-174.
14. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvanted inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent non-complicated or complicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 855-859.
15. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, et al. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1209-1216.
16. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. Effectiveness of a propolis and zinc solution in preventing acute otitis media in children with a history of recurrent acute otitis media. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23:567-575.
17. Marchisio P, Nazzari E, Torretta S, Esposito S, Principi N. Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:611-20.
18. Marom T, Tan A, Wilkinson GS, et al. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatr.* 2014;168:68-75.
19. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26: 97-106.
20. Niemela M, Pihakari O, Pokka T, et al. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: a randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics* 2000; 106:483-488.
21. Principi N, Baggi E, Esposito S. Prevention of acute otitis media using currently available vaccines. *Future Microbiol* 2012; 7: 457-465.
22. Principi N, Esposito S. Use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and young children. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12:641-648.
23. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740-748.
24. Rovers MM, Numans ME, Langenbach E, Grobbee DE, Verheij TJ, Schilder AG. Is pacifier use a risk factor for acute otitis media? A dynamic cohort study. *Fam Pract.* 2008; 25: 233-236.
25. Salah M, Abdel-Aziz M, Al-Farok A, Jebrini A. Recurrent acute otitis media in infants: analysis of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77:1665-1669.
26. Sarasoja I, Jokinen J, Lahdenkari M, Kilpi T, Palmu AA. Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccines on tympanostomy tube placements. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32:517-520.
27. Sartori AI, Minamisawa R, Afonso ET, et al. Reduction in all-cause otitis-related outpatient visits in children after PCV-10 introduction in Brazil. ISPPD, Hyderabad, India, 10-14 March 2014 (poster).
28. Shea KM, Weycker D, Stevenson AE, Strutton DR, Pelton SI. Modeling the decline in pneumococcal acute otitis media following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in the US. *Vaccine* 2011; 29 :8042-8048.
29. Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1765-1773.

30. Torretta S, Marchisio P, Cappadona M, Baggi E, Pignataro L. Habitual use of push and pull plastic bottle caps is more prevalent among children with recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77:1179-1182
31. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014 Jun 3;11(6):e1001657.
32. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis J* 1996; 22:1079-1083.
33. Uhari M, Möttönen M. An open randomized controlled trial of infection prevention in child day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18:672-677.
34. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010;10:195-203.
35. Wahl RA, Aldous MB, Worden KA, Grant KL. Echinacea purpurea and osteopathic manipulative treatment in children with recurrent otitis media: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2008 Oct 2;8:56. doi: 10.1186/1472-6882-8-56